

**Quantitative Bestimmung des Eisengehalts
einiger Kerngebiete des
extrapyramidalmotorischen Systems
im Ratten- und Kaninchengehirn
mit einer photometrischen Methode**

Anton Wiest

1975



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551910_0075

Aus dem Institut für Neuropathologie
der Universität München

Vorstand: Prof. Dr. med. O.Stochdorph

Quantitative Bestimmung des Eisengehalts
einiger Kerngebiete des extrapyramidal-
motorischen Systems im Ratten- und Kaninchen-
gehirn mit einer photometrischen Methode

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Anton Wiest
aus
Kettlershausen

1975

Berichterstatter: Prof. Dr. O. Stochdorph

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 15.7.1975



Inhaltsverzeichnis:

	Seite
I. Einleitung	
Semiquantitative und quantitative Eisen-	
bestimmungsmethoden im ZNS	1
Zustandsform des Eisens	2- 3
Zustandsform des Eisens in Bezug zur	
Nervenzelle	4- 5
II. Problemstellung	6
III. Material und Methode	
Art und Vorbereitung der Versuchstiere	7- 8
Entnahme der Meßproben	9-10
Grundlagen der Thioglykolsäuremethode	
und Meßvorgang	10-12
Reproduzierbarkeit der Methode	12-14
IV. Ergebnis der Messungen	
Durchschnittswerte der Eisenkonzentr.	15-16
bei Ratten	
bei Kaninchen	17
Graphische Darstellung der Ergebnisse	18
Standardabweichung	19
Gegenüberstellung der Ergebnisse aus	
Ratten- und Kaninchengehirn	20-21
V. Diskussion	
Unterschied zu den Ergebnissen früherer	
Autoren	22-25
Korrelation zwischen Eisenkonzentration	
und Vulnerabilität	25-26
VI. Schlußbemerkung	27-28
VII. Zusammenfassung	29
VIII. Literaturverzeichnis	30-32

Die grauen Gewebsformationen des Gehirns unterscheiden sich in ihrem Gehalt an Gewebeeisen.

Der Versuch, den Eisengehalt der extrapyramidalmotorischen Zentren des Zentralnervensystems zu bestimmen, wurde, abgesehen von Hinweisen bei ZALESKI und GUIZETTI, erstmals von SPATZ in großem Umfang durchgeführt.

Die histochemischen Arbeiten von SPATZ, die nur grob abgeschätzte Aussagen über die Eisenkonzentration beinhalten, wurden nach der Einführung der Photometrie von WOLLEMANN ergänzt. Allerdings wandte WOLLEMANN das Lambert-Beer'sche Gesetz an festen Stoffen an und arbeitete wie SPATZ mit autopsischem Material.

In neueren Untersuchungen (KENNEDY, AUSTONI, RABINOWITSCH und GREENBERG) wird hinsichtlich der Fe-Konzentration nicht zwischen den einzelnen extrapyramidalmotorischen Kernen differenziert.

Eine Reihe weiterer Autoren sucht einen indirekten Weg der Eisenbestimmung, wobei z.B. eine Korrelation zwischen Eisen und Laktoflavingehalt des ZNS unterstellt wird (LEEMANN, PICHLER).

Die Pathokliselehre von C. und O. VOGT, welche die einheitliche pathologische Veränderung topistischer Einheiten bei Einwirkung unterschiedlicher Noxen postuliert, stützt sich in der Diskussion, soweit eine eisenabhängige Korrelation hergestellt wird, nur auf die Angaben von SPATZ.

Auch die Pallidumnekrosen bei CO-Vergiftungen (HILLER, WEIMANN und MEYER sowie KOLISKO) werden auf der Grundlage der SPATZ'schen Beobachtungen gedeutet.

Dasselbe gilt für die bioelektrischen Untersuchungen (SUGAR, GERARD, NOELL), die von SCHOLZ in der Diskussion der Vulnerabilitätstheorie mit herangezogen werden: Bezugspunkte der Diskussion von möglicherweise Fe-abhängigen Noxen bleibt

das von SPATZ auf der Grundlage subjektiver Abschätzung aufgestellte Konzentrationsgefälle.

Merkwürdigerweise wurde in der folgenden Zeit kein Versuch mehr unternommen, den Fe-Gehalt der extrapyramidal-motorischen Zentren des ZNS quantitativ zu bestimmen und dabei auf die Problematik der Zustandsform des Eisens und seines Bezugs zur Zellmembran einzugehen.

Zustandsform des Eisens:

Hämoglobin-, Myoglobin- und das zirkulierende Plasmaeisen können bei Betrachtung des Eisengehalts von Geweben außer Acht gelassen werden, obwohl ihr Anteil im Gesamtorganismus den weitaus größten Teil ausmacht.

In den Kreis der zu betrachtenden Fe-Zustandsformen fällt in erster Linie das Eisen der Zellhämine, da in jeder Zelle eisenhaltige Fermente für die Sauerstoffaufnahme und Sauerstoffübertragung auf die zu oxidierenden Substanzen unentbehrlich sind. Auch bei diesen Fermenten ist das Eisen in ein Porphyrinsystem nach Art des Hämins eingebaut.

Unter diese Gruppe fallen die Cytochrome, das Warburg'sche Atmungsferment, ferner Peroxidasen und Katalasen. Innerhalb dieser Gruppe ist der Eisengehalt des Cytochroms C mit 0,43% am größten; es ist noch wesentlich eisenhaltiger als das Hämoglobin. Der Cytochromgehalt der Zellen wiederum ist umso höher, je größer der Zellstoffwechsel ist. Der Eisengehalt der Peroxidasen wird in der Literatur mit 0,06 bis 0,12% angegeben, der der Katalasen mit rund 0,09%. Der durchschnittliche Fermenteisengehalt der einzelnen Organgewebe beträgt nach HEILMEYER 2 mg %, wobei das ZNS nur 0,9 mg % aufweist.

Der Eisengehalt der bisher betrachteten Art bleibt im wesentlichen konstant, da die Gewebe im allgemeinen ihr Fermenteisen relativ zäh festhalten; nur bei schweren Eisenmangel-

zuständen finden sich auch Veränderungen des Ferment- bzw. "Funktionseisens". Anders sind die Verhältnisse beim sog. Depoteisen, dessen Gehalt als Ausdruck seiner Funktion starken Fluktuationen unterliegt. Unter normalen Bedingungen entfallen hierbei auf das ZNS 1-2% bei einem absoluten Depotgehalt von 1 g beim Menschen. Ähnliche Relationen finden sich auch beim Hund (HAHN), und wir können diese Verhältnisse auch für Versuchstiere wie Ratten und Kaninchen voraussetzen.

Das Depoteisen setzt sich aus dem Ferritin und Hämosiderin zusammen. Dabei ist von großer Bedeutung, daß beim Ferritin der Einbau in den Apoferritinanteil nicht in der Ionen- oder Komplexbindung erfolgt, sondern in Form von Eisenhydroxid- und Eisenphosphatmicellen in die Zwischenräume des Kristallgitters des Apoferritins. Infolgedessen gibt das Eisen keine Ionenreaktion; es ist deshalb auch histochemisch nicht nachweisbar. Der Fe-Gehalt des Ferritins beträgt 22,5%.

Histochemisch nachweisbar ist dagegen das Hämosiderin. Dieses Eisenhydroxidgel hat in der wasserlöslichen α -Form einen Fe-Gehalt von 31,6%, in der praktisch wasserunlöslichen Form einen Fe-Gehalt von 35,9%. Auf Ferritin- und Hämosiderineisen entfallen vom gesamten Eisenbestand verschiedener Säugetierspezies ca. 16-17%.

Da wir aus methodischen Gründen in unserer Arbeit zwischen Depot- und Funktionseisen nicht unterscheiden können, betrachten wir beide Gruppen unter dem Begriff Gewebeeisen.

Auf das Gewebeeisen entfallen beim Menschen 34,2% des Gesamteisenbestandes (5,85 g), beim Hund und bei Versuchstieren wie Ratten und Kaninchen 36,0%. Der Anteil des ZNS beträgt dabei ca. 3%.

Zustandsform des Eisens in Bezug zur Nervenzelle.

Über den Bezug des Eisens zur Zelle, speziell zur Nervenzelle geben elektronenmikroskopische Untersuchungen von HAGER tieferen Einblick. Am Beispiel der Erythrophagocytose konnte er innerhalb der Phagosomenmembran das Auftreten äußerst dichter und stark elektronenstreuender Granula beobachten, die sich im Laufe des weiteren Abbaus auch in der Umgebung der Phagosomen finden.

Bei höherer Auflösung zeigen diese Granula die Charakteristika von Ferritin, dem bereits früher erwähnten Eisenhydroxidphosphatkomplex, der wahrscheinlich in Form von sechs in bestimmter Weise angeordneten Untereinheiten vorliegt. Die diese Micellen umgebende Eiweißhülle ist das Apoferritin. Der Durchmesser des gesamten Ferritinmoleküls beträgt 100 Å. HAGER vermutet, daß das Eisen für die Ferritinsynthese durch den innerhalb der Phagosomen ablaufenden Hämoglobinabbau bereitgestellt und zugleich vom Ferro- in den Ferrizustand überführt wird.

Bei größerem Anfall von Ferritingranula werden die Körnchen nicht nur innerhalb kleiner, runder Siderosomen abgelagert, sondern auch innerhalb lysosomenartiger Substanzen. Frei von den kleinen Körnchen bleiben die Mitochondrien, die Innenräume des endoplasmatischen Retikulums und der Zellkern.

Die Komplexe dichtgepackter Granula in kleinen und großen Siderosomen imponieren im Lichtmikroskop als Hämosiderin.

RICHTER betont die Identität der Eisenmicellen von Ferritinpräparaten und von intracellulären Hämosiderinablagerungen. HAGER sieht ebenfalls das Ferritin als den wesentlichen Bestandteil von Hämosiderin an, wobei der geringe physikalische Unterschied in der Beschaffenheit von Eiweißhüllen besteht. Wie HAGER weiter zeigen konnte, bestehen enge Beziehungen zwischen den Lamellen der Myelinfiguren und den Ferritingranula. Es werden nämlich die Lipoidlamellen als Leitlinien benützt, wodurch eine Körnchenreihe entsteht.

Eine besondere Beziehung besteht zwischen Abbauzellen, Gefäßen und perivaskulären Räumen. Die mit Abbauprodukten beladenen Makrophagen finden sich meist in den von der Basalmembran der perivaskulären Astrocytenfortsätze gebildeten Räumen. Es finden sich in solchen Makrophagen kleinere Vakuolen, Lysosomen und tropfig verteilte osmiophile Produkte, außerdem zahlreiche Ferritingranula, die teils in kleinen Siderosomen gespeichert, teils im Cytoplasma locker verteilt sind. Weiterhin findet sich Ferritin auch in Adventitiazellen, die keine Umbildung zu Makrophagen zeigen.

(Einen zusätzlichen Hinweis auf die Art und Weise der Ablagerung von Pigmenten liefert die experimentelle Tellurspeicherung. In den Nervenzellen tritt unter diesen Bedingungen eine ausgeprägte Vermehrung von Lysosomen (Cytosomen) ein. Nur innerhalb dieser Organzellen läuft eine Reduktion des offenbar schnell aus dem Cytoplasma eliminierten Tellurits zu unlöslichen Verbindungen oder zum elementaren Metall ab. Da als Stätten der intrazellulären Einlagerung endogener Pigmente, z.B. des Lipofuscins, ebenfalls Körper nach Art der Cytosomen zu betrachten sind, können wir diesen Ablagerungsmechanismus auch für Eisen postulieren).

II. Problemstellung:

Es wurde versucht, den Eisengehalt bestimmter Kerngebiete des Gehirns mit einer spezifischen, direkten und objektivierbaren Meßmethode zu analysieren, und so die bisherigen problematischen Arbeiten durch eine exakte quantitative Bestimmung mit Hilfe der Photometrie nachzuprüfen.

Um gleichmäßige Versuchsbedingungen zu haben, sahen wir von der Verwendung von autoptischem Material ab, da der Eisengehalt bei pathologischen Prozessen verändert sein kann und außerdem nur im Tierversuch zur Eliminierung des Hämoglobin- und Plasmaeisens die Perfusion angewandt werden kann.

III. Material und Methode:

Als Versuchstiere wurden zehn sechs Monate alte weiße Ratten mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von etwa 150 g und zehn Kaninchen mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 2,5 kg verwendet.

Die Ratten wurden mit Äther narkotisiert, indem sie in ein verschließbares Glas gesetzt wurden, wo sich ein Ätherdurchtränkter Wattebausch befand. Fünf Ratten wurden je 0,05 ml Heparin ($1000 \text{ IE} = 2 \text{ cm}^3$) in die Schwanzvene injiziert. Bei den restlichen fünf Ratten gelang dies nicht. Deshalb wurden jedem Tier 0,1 ml Heparin subcutan appliziert. (Die Latenzzeit von Heparin beträgt nach intravenöser Verabreichung zehn Minuten, nach subcutaner oder intramuskulärer 60 Minuten.)

Nach zehn bzw. 60 Minuten wurde die Äthernarkose wiederholt. In diesem Zustand wurden die Ratten in Rückenlage mit den Extremitäten auf dem Operationstisch festgebunden. Sie befanden sich dabei in leichter Kopfhängelage. In dieser Haltung wurde der Thorax rasch eröffnet.

Mit Hilfe eines longitudinalen Hautschnittes über den ganzen Brustkorb und einen Teil des Abdomens und zwei transversalen Entlastungsschnitten wurde der Thorax freigelegt, dann wurde das Zwerchfell vom Rippenbogen getrennt und die Rippen an der Knorpel-Knochengrenze durchschnitten und mit dem Sternum kranialwärts gekippt.

Von der eröffneten Herzspitze aus wurde eine Knopfkanüle durch den linken Ventrikel bis in die Aorta ascendens gelegt und dort mit einem Frank'schen Verband fixiert. Die Knopfnadel stand über ein Schlauchsystem mit einem Perfusionsgerät in Verbindung, das die Aorta mit einer Geschwindigkeit von 5 ml/Minute durchströmte. Die beiden Herzhoren und die grossen Hohlvenen wurden eröffnet, damit der venöse Abfluß des Blutes und der Perfusionsflüssigkeit gewährleistet war. Da

bei unserem Experiment Wert auf eine optimale Durchspülung des Gehirns gelegt wurde, mußte die Aorta descendens abgebunden werden, damit die Perfusionslösung hauptsächlich über die Arteria carotis communis sinistra bzw. den Truncus brachiocephalicus in den Kopf der Tiere floß.

Als Perfusionslösung diente physiologische Kochsalzlösung (0,9%), die aus Aqua demineralisata (Aqua bidest) und eisenfreiem Kochsalz angesetzt wurde.

Die Perfusionsdauer betrug eine Stunde bei einer Durchflußrate von 5 ml/Minute.

Im Anschluß daran wurde der Kopf des Versuchstieres abgetrennt, der knöcherne Schädel eröffnet und das gesamte Gehirn (Groß- und Kleinhirn und ein Teil der Medulla oblongata) entnommen.

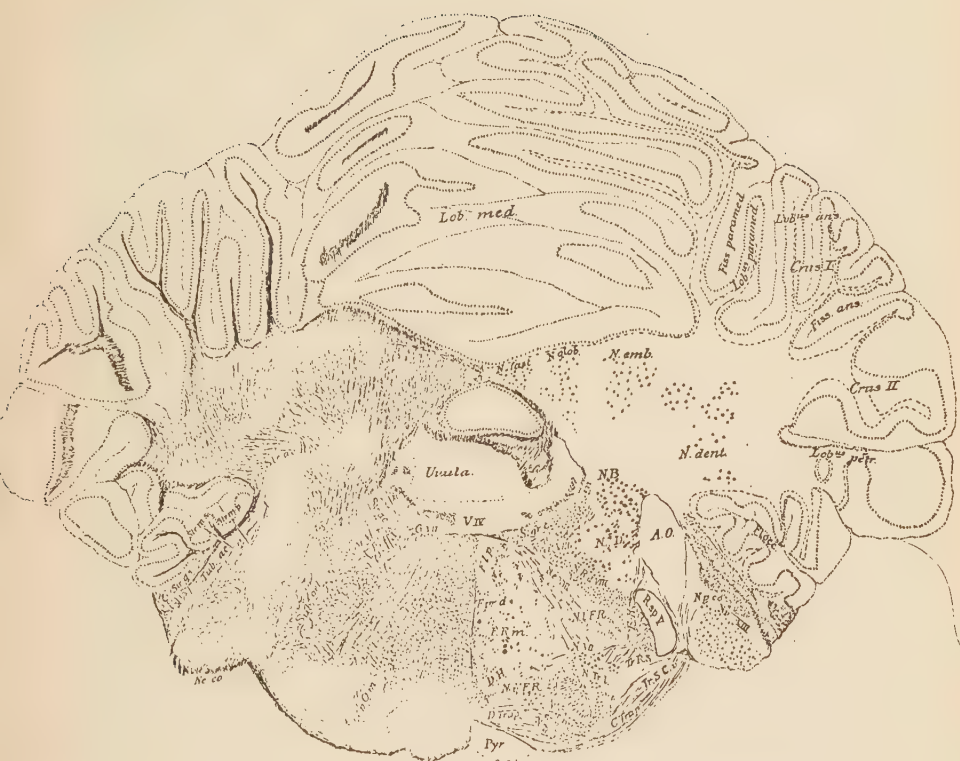
Das Gehirn wurde in frischem Zustand so auf den Kryostaten gesetzt, daß es nach Vereisung mit flüssigem Stickstoff mit einem paraffinierten Messer in 100 μ dicke Schnitte zerlegt werden konnte.

Die einzelnen Schnitte wurden auf einer Glasplatte ausgelegt, um die Kerngebiete zu bestimmen.

In ähnlicher Weise wie mit den Ratten wurde auch mit den Kaninchen verfahren, nur in folgenden Punkten mußte anders vorgegangen werden:

Die Kaninchen bekamen pro kg Körpergewicht 0,15 ml Heparin in eine Ohrvene gespritzt. Zur Narkotisierung der Tiere wurde Nembutal (20%), ein rasch wirksames Pentobarbital, verwendet. Pro kg Körpergewicht wurde 1 ml Nembutal intravenös injiziert. Statt des Braun'schen Perfusionsgerätes wurden Injektionsflaschen verwendet, die 1 Meter über der Herzhöhe des Versuchstieres angebracht wurden. Es wurden jeweils 1500 ml physiologische Kochsalzlösung verwendet. Die Perfusionszeit betrug 60 Minuten. Der übrige Versuchsablauf entsprach dem Experiment mit den Ratten.

Abbildung 1



Frontalschnitt durch das Katzensgehirn nach C.Winkler und A.Potter

Nachdem die Position der relevanten Kerngebiete exakt bestimmt war - die ausgelegten Schnitte wurden mangels anderer Unterlagen mit den Abbildungen des von C.WINKLER und A.POTTER für das Katzensgehirn publizierten Atlanten verglichen -, wurden mit der Glasstanze (Radius 1,5 und 2,0 mm) aus dem Areal des Nucleus ruber, der Substantia nigra, des Putamen, des Nucleus dentatus, des Globus pallidus, des Cortex cerebri

und Cortex cerebelli Proben entnommen. Diese Gewebsstücke wurden auf einem Blatt Pergamentpapier auf der Mikrowaage eingewogen. Die Meßgenauigkeit betrug 1/100 mg. Es wurden bei der Ratte Mengen in der Größenordnung von 1,0 bis 15 mg, bei den Kaninchen Mengen von 1,0 bis 25 mg entnommen.

Beim Rattengehirn gelang es wegen der geringen Ausdehnung der extrapyramidalmotorischen Kerngebiete und wegen der manchmal ungünstigen Schnittführung nicht in jedem Fall, aus allen Kerngebieten eine Probe zu entnehmen. Außerdem konnten aus einem Kerngebiet nicht zwei oder mehr Proben zu Kontrollzwecken entnommen werden, wie dies beim Kaninchengehirn der Fall war.

Die abgewogene Substanz wurde in einen Glaskolben gekippt und in 2 ml konzentrierter Schwefelsäure aufgelöst. Die Suspension wurde bis zur Trockenheit eingedampft. Hierauf nahmen wir die zu untersuchende Probe in 100 ml Aqua demineralisata auf und versetzten sie mit 2 ml 80%iger Thioglykolsäure. Wie sich aus mehreren Vorversuchen zeigte, war die Meßgenauigkeit bei einer Eisenkonzentration unter 3,0 mg % nicht mehr optimal. Deshalb wurden Suspensionen, die eine geringere Eisenmenge erwarten ließen, in der doppelten Konzentration angesetzt, d.h. die Lösung wurde nur mit 50 ml Aqua demineralisata verdünnt und dann mit 1 ml 80%iger Thioglykolsäure versetzt.

Grundlage für das Zusetzen von Thioglykolsäure war folgende Überlegung:

Eisen - II - Ionen bilden mit Thioglykolsäure ($\text{HS} - \text{CH}_2 - \text{COOH}$) in ammoniakalischer Lösung einen beständigen roten Komplex. Dabei wird durch die stark reduzierende Eigenschaft der Thioglykolsäure III-wertiges Eisen zu II-wertigem reduziert.

Schwerlösliche oder ausgefallene Oxidverbindungen gehen beim Erwärmen mit Thioglykolsäure in Lösung (ZIMMERMANN). Deshalb wurde die Lösung 30 Minuten lang in einem Wasserbad von

ca. 90°C erwärmt. Nach dem Abkühlen auf Zimmertemperatur wurden 4 ml 25% Ammoniak hinzugesetzt. Diese Lösung wurde in eine geeichte 1 cm Schichtküvette dekantiert und im Spektralphotometer gegen die Vergleichslösung (ohne organische Substanz) gemessen. Als Meßgerät diente das Spektralphotometer PMQ II (Fa. C. Zeiss). Gemessen wurde bei einer Wellenlänge von 530 nm.

Diese Wellenlänge wurde gewählt, weil der rote Komplex sein zweites, flach ansteigendes Absorptionsmaximum zwischen 530 nm und 540 nm hat, wie die folgende Messung zeigt (Tabelle 1 mit Abb.2).

Tabelle I

nm	E = Extinktion
500	0,580
510	0,681
520	0,640
530	0,655
540	0,655
550	0,649
560	0,616

Abb.2

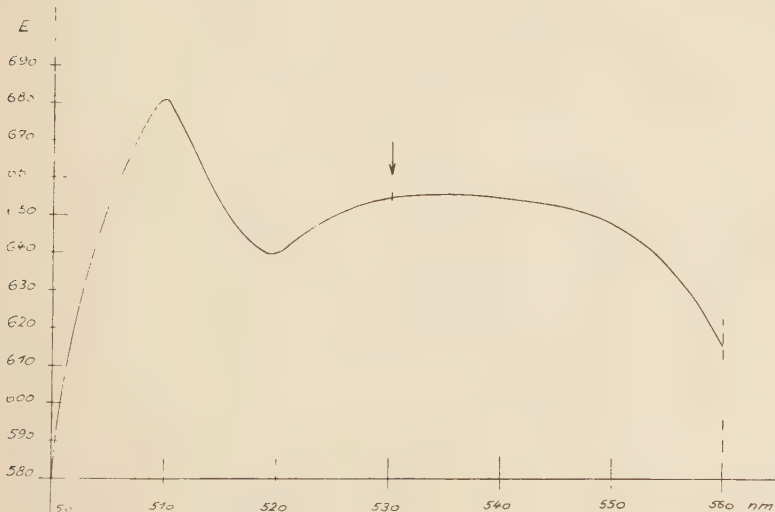


Abb.2 zeigt noch deutlicher als Tab.1, daß sich bei der Wahl dieser Wellenlänge auch kleine Schwankungen von λ wegen des flachen Kurvenverlaufs in der Änderung der Extinktion am wenigsten bemerkbar machen.

Das Spektralphotometer wurde so eingestellt, daß die Extinktion der Vergleichslösung gleich Null war und das Ergebnis für die Thioglykolsäurelösung direkt abgelesen werden konnte.

Da nach dem Lambert-Beer'schen Gesetz der dekadische Extinktionsmodul m (cm^{-1}) direkt proportional der Konzentration c des gelösten Stoffes ist, gilt bei 1 cm Küvettenschichtdicke: $c = a \times m$, wobei nach ZIMMERMANN für den Eichfaktor a der Faktor 1,514 einzusetzen ist, da bei einer 1%igen Lösung die Extinktion von 0,6605 gemessen wird.

Bei dieser Methode können nach TOMPSET und ZIMMERMANN Konzentrationen zwischen 0,2 und 15 mg Fe/1000 cm^3 gelöster Flüssigkeit gemessen werden.

Wegen der verschiedenen hohen Einwaage von Frischgewebe mußte die aus der Extinktion errechnete Konzentration jeweils auf 100 g Frischgewebe umgerechnet werden.

Um die Reproduzierbarkeit der Methode zu gewährleisten, wurden aus Nucleus ruber, Substantia nigra, Nucleus dentatus und Globus pallidum des Kaninchengehirns Doppelproben entnommen und getrennt analysiert. Die Meßergebnisse sind in Tabelle II dargestellt.

Tabelle II

	N.ruber	Subst.nigr.	Nucl.dent.	Glob.pall.
1. Messung 1	8,07	7,40	6,30	-
Messung 2	8,35	7,00	5,60	-
p absolut	0,28	0,40	0,70	-

		N.ruber	Subst.nigr.	Nucl.dent.	Glob.pall.
2.	Messung 1	8,16	6,65	-	-
	Messung 2	7,93	6,70	-	-
	p absolut	0,23	0,05	-	-
3.	Messung 1	7,30	512	6,00	4,07
	Messung 2	7,82	5,90	6,10	3,70
	p absolut	0,52	0,78	0,10	0,37
4.	Messung 1	7,47	7,41	5,85	4,45
	Messung 2	7,15	7,27	6,80	4,55
	p absolut	0,32	0,14	0,95	0,10
5.	Messung 1	8,90	6,47	5,10	5,15
	Messung 2	9,20	6,80	5,47	5,07
	p absolut	0,30	0,33	0,37	0,08
6.	Messung 1	8,60	7,35	5,40	5,11
	Messung 2	9,20	7,75	5,02	5,35
	p absolut	0,60	0,40	0,38	0,24
7.	Messung 1	-	6,54	5,35	5,45
	Messung 2	-	6,95	6,21	6,10
	p absolut	-	0,41	0,86	0,65
8.	Messung 1	8,90	8,35	6,55	5,15
	Messung 2	8,85	8,45	6,55	5,02
	p absolut	0,05	0,10	0,00	0,13
9.	Messung 1	8,00	-	-	6,55
	Messung 2	8,36	-	-	6,80
	p absolut	0,36	-	-	0,25

	N.ruber	Subst.nigr.	Nucl.dent.	Glob.pall.
10. Messung 1 -		7,32	5,22	5,45
Messung 2 -		6,85	5,11	6,15
p absolut -		0,47	0,21	0,70

p total

0,34 mg % Fe

Standardabweichung:

s = $\pm 0,16$ mg %

(p absolut ist die Differenz der Doppelmessungen, p total
das arithmetische Mittel aus allen 33 Doppelmessungen)

IV. Ergebnis der Messungen:

Im folgenden Teil ist das Meßergebnis für den Eisengehalt der verschiedenen Kerngebiete der einzelnen Versuchstiere angeführt.

Die Versuchstiere - Ratten wie Kaninchen - wurden von 1-10 laufend numeriert. Das Kerngebiet, aus dem die Proben entnommen wurden, ist über jeder Spalte angegeben. Wurden aus einem Areal mehrere Proben entnommen und ausgewertet, so finden sich die Ergebnisse untereinander in der gleichen Spalte. Ein Querstrich in der Spalte bedeutet, daß bei diesem Tier keine Messung für das betreffende Kerngebiet vorliegt, entweder weil es nicht gelang, Gewebe zu entnehmen oder weil während der Aufbereitung die Lösung verunreinigt wurde. Die Ergebnisse werden in mg % (mg Eisen pro 100 g Frischgewebe) angegeben.

Wurden aus einem Kerngebiet zwei Proben entnommen, so wurde zur Erreichung des Mittelwertes der Durchschnittswert beider Messungen verwendet. Das arithmetische Mittel aus sämtlichen Versuchen einer Kerngruppe findet sich am Ende jeder Tabelle.

Tabelle II a)

Der photometrisch bestimmte Eisengehalt des Zentralnervensystems von Ratten in mg %:

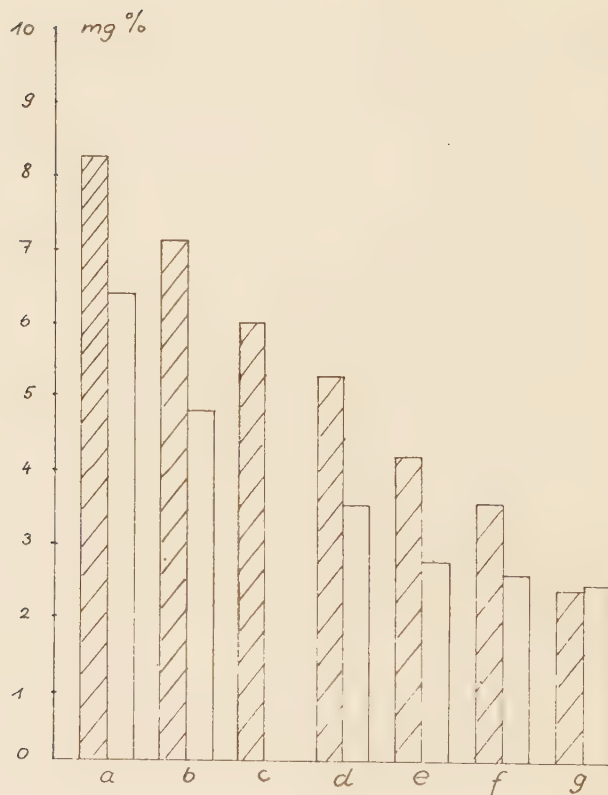
lfd.Nr. d.Vers. tieres	Nucl. ruber	Subst. nigra	Glob. pall.	Putamen	Cortex cerebri	Cortex cerebelli
1.	6,39	4,13	3,25	2,54	2,47	2,31
2.	6,33	4,68	3,93	2,50	2,51	2,50
3.	5,67	5,04	3,67	-	2,30	-
4.	6,90	4,50	-	2,45	-	2,41
5.	6,36	5,67	-	2,90	2,50	2,54
6.	7,35	-	4,00	3,51	3,04	2,65
7.	6,32	5,15	2,52	2,06	2,90	2,50
8.	5,65	4,95	4,08	-	2,58	2,40
9.	6,25	4,25	3,10	3,00	-	2,42
10.	6,32	4,26	3,45	2,52	2,35	2,11
Mittel- wert	6,36	4,74	3,46	2,68	2,58	2,41

Tabelle II b)

Der photometrisch bestimmte Eisengehalt des Zentralnervensystems von Kaninchen in mg %:

Lfd.Nr. d.Vers. Tieres	Nucl. ruber	Subst. nigra	Nucl. dent.	Glob. pall	Putamen	Cortex cerebri	Cortex cerebelli
1.	8,07 8,35	7,40 7,00	6,30 5,60	5,05 -	4,15 -	4,05 -	2,70 -
2.	8,16 7,93	6,65 6,70	7,05 -	5,07 -	4,30 -	4,40 -	2,91 -
3.	7,30 7,82	5,12 5,90	6,00 6,10	4,07 3,70	- -	3,79 -	1,62 -
4.	7,47 7,15	7,41 7,27	5,85 6,80	4,45 4,55	3,82 4,07	2,67 -	1,72 -
5.	8,90 9,20	6,47 6,80	5,10 5,47	5,15 5,07	4,20 -	2,75 -	1,72 -
6.	8,60 9,20	7,35 7,75	5,40 5,02	5,11 5,35	3,91 -	3,19 -	2,16 -
7.	7,62 -	6,54 6,95	5,35 6,21	5,45 6,10	4,42 -	3,30 -	2,07 -
8.	8,90 8,85	8,35 8,45	6,55 6,55	5,15 5,02	4,07 -	3,35 -	2,27 -
9.	8,00 8,36	- -	6,50 -	6,55 6,80	- -	3,55 -	2,75 -
10.	- -	7,32 6,85	5,32 5,11	5,45 6,15	4,15 3,71	4,00 -	2,47 -
Mittelwert	8,19	7,01	5,97	5,21	4,07	3,50	2,23

Abb. 3



Gegenüberstellung der Fe-Konzentrationen aus dem Kaninchen- (schraffiert) und Rattengehirn (weiß)

a: Nucl. ruber, b: Subst. nigr., c: Nucl. dent., d: Glob. pall.,
e: Putamen, f: Cortex cerebri, g: Cortex cerebelli

Tabelle III

Standardabweichung (s) der verschiedenen Kerngebiete einer Meßreihe für das Kaninchen- und Rattengehirn:

	Kaninchen	Ratte
Nucleus ruber:	s = $\pm 0,59$ mg%	$\pm 0,46$ mg%
Substantia nigra:	s = $\pm 0,74$ mg%	$\pm 0,36$ mg%
Nucleus dentatus:	s = $\pm 0,57$ mg%	-
Globus pallidus:	s = $\pm 0,71$ mg%	$\pm 0,49$ mg%
Putamen:	s = $\pm 0,23$ mg%	$\pm 0,41$ mg%
Cortex cerebri:	s = $\pm 0,53$ mg%	$\pm 0,26$ mg%
Cortex cerebelli:	s = $\pm 0,43$ mg%	$\pm 0,14$ mg%

Tabelle IV

Die arithmetischen Mittel einer Kerngruppe bzw. der Hirnrinde ergeben zusammengefaßt folgendes Bild:

	Kaninchen	Ratte
Nucleus ruber:	8,19 mg%	6,36 mg%
Substantia nigra:	7,01 mg%	4,74 mg%
Nucleus dentatus:	5,97 mg%	-
Globus pallidus:	5,21 mg%	3,46 mg%
Putamen:	4,07 mg%	2,68 mg%
Cortex cerebri:	3,50 mg%	2,58 mg%
Cortex cerebelli:	2,23 mg%	2,41 mg%

In Abb.3 wurden beide Ergebnisse gegenübergestellt. Hier wird deutlich, daß zwar Nucleus ruber, Substantia nigra, Globus pallidus und Putamen eine Differenz in der Eisenkonzentration zwischen beiden Tierarten erkennen lassen, daß dieser Unterschied für den Cortex cerebri nur noch in geringem Maße, für die Kleinhirnrinde aber überhaupt nicht mehr gilt. In der Kleinhirnrinde liegen die Durchschnittswerte bei den Ratten sogar höher als beim Kaninchengehirn.

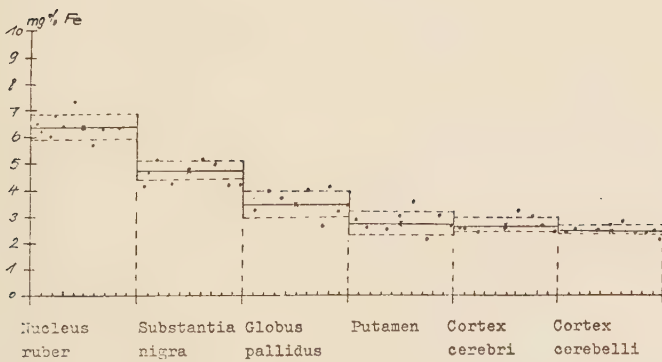
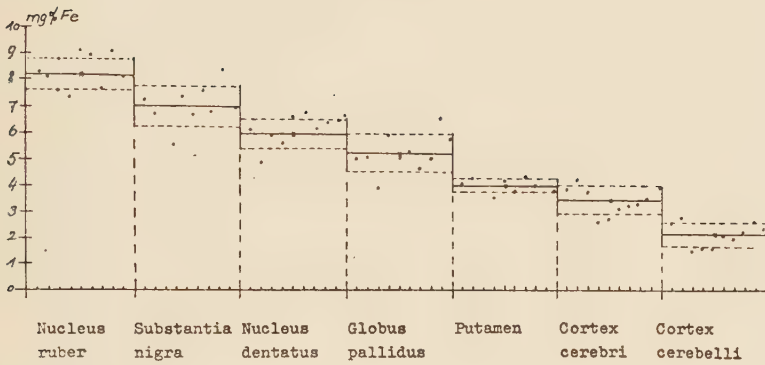
Der Unterschied im Eisengehalt (Kaninchen - Ratte) beträgt:

Tabelle V

Nucleus ruber	+ 1,83 mg %
Substantia nigra	+ 2,27 mg %
Globus pallidus	+ 1,75 mg %
Putamen	+ 1,39 mg %
Cortex cerebri	+ 0,92 mg %
Cortex cerebelli	- 0,18 mg %

In den graphischen Darstellungen Abb.4 und 5 sind - getrennt für Kaninchen und Ratten - die Streuungen der Einzelmessungen der zehn Versuchstiere vom arithmetischen Mittel aus als positive und negative Werte mit der dazugehörigen Standardabweichung eingetragen.

Abb. 4 und 5



+ = Mittelwert; --- = Standardabweichung; . = Einzelmesswert

V. Diskussion:

Ein Vergleich der Ergebnisse unserer Arbeit mit denen früherer Autoren zeigt, daß insbesondere die Angaben von SPATZ (Untersuchungen an Affen, Hunden, Katzen, Kaninchen und Mäusen), die ohne quantitative Meßmethoden aufgestellt wurden, in wesentlichen Punkten korrigiert werden müssen.

SPATZ postuliert auf Grund seiner Methode der Berliner-Blau-Reaktion, daß vier Gruppen von Kerngebieten durch unterschiedliche Farbintensität auffallen:

Globus pallidus und Substantia nigra zählen zu Gruppe I, sie besitzen nach SPATZ die größte Eisenkonzentration; Nucleus ruber, Nucleus dentatus cerebelli und das Striatum zählen zur Gruppe II, Großhirn- und Kleinhirnrinde rechnet er zu Gruppe III. Bei Gruppe IV tritt keine deutliche Reaktion mehr auf.

Der wesentliche Unterschied zu unserer Arbeit liegt in Gruppe I und II:

Substantia nigra und Globus pallidus, im vorliegenden Ergebnis im Fe-Konzentrationsgefälle an zweiter und vierter Stelle, zählt SPATZ zu Gruppe I, Nucleus ruber und Nucleus dentatus, die hier an erster und dritter Stelle stehen, werden bei SPATZ zu Gruppe II gerechnet.

Die Schwäche der SPATZ'schen Methode wird evident durch das Fehlen einer genauen Reihenfolge im Konzentrationsgefälle einzelner Zentren. Auf Grund der subjektiven und zwangsläufig ungenauen Farbintensitätsabschätzung begnügt er sich mit einer pauschalen Gruppeneinteilung.

Ein weiteres Problem der SPATZ'schen Methode liegt in der Umgehung der Perfusionstechnik, wodurch Hämoglobin und Plasmaeisen in vollem Umfang mitbestimmt werden. Außerdem arbeitet SPATZ teilweise an autoptischem Material und läßt Fe-Schwankungen durch pathologische Prozesse unberücksichtigt. Den

letzten schwachen Punkt in seiner Arbeit sehen wir in dem Versagen der Methode bei sehr niedrigen Eisenkonzentrationen.

Völlig verfehlt erscheint auch der Versuch von WOLLEMAN, Farbeintensitäten an histologischen Schnitten photometrisch zu bestimmen. Hier treten zum menschlichen Auge als Objektivierungsfaktor neue Meßungenauigkeiten hinzu, da das Lambert-Beer'sche Gesetz unter falschen Voraussetzungen angewendet wird. Somit geht die Aussagekraft der WOLLEMAN'schen Ergebnisse keineswegs über die Feststellungen von SPATZ hinaus.

WOLLEMAN kommt beim Nagergehirn zu folgenden Resultaten:

1. Substantia nigra	14,50 mg %
2. Globus pallidus	13,85 mg %
3. Nucleus dentatus	6,60 mg %
4. Nucleus ruber	6,00 mg %
5. Großhirnrinde	5,25 mg %
5. Kleinhirnrinde	4,50 mg %

Unsere Rangordnung dagegen lautet:

1. Nucleus ruber	8,19 mg %
2. Substantia nigra	7,01 mg %
3. Nucleus dentatus	5,97 mg %
4. Globus pallidus	5,21 mg %
5. Putamen	4,07 mg %
6. Cortex cerebri	3,50 mg %
7. Cortex cerebelli	2,23 mg %

Die im Durchschnitt wesentlich höheren Konzentrationen der WOLLEMAN'schen Arbeit müssen wir auf die Tatsache zurückführen, daß er - ebenso wie SPATZ - an nichtperfundierter Gehirns substanz arbeitete und folglich Hb- und Plasmaeisen in die Messungen miteinbezog.

So konnten AUSTONI, RABINOWITSCH und GREENBERG nachweisen, daß der durchschnittliche Fe-Gehalt des ZNS bei anämischen

Tieren um durchschnittlich 1,5% unter dem von nicht anämischen Tieren liegt.

Leider differenzieren diese Autoren nicht zwischen verschiedenen Hirnzentren, doch deckt sich der Durchschnittswert von 3,7 mg % weitgehend mit unseren Ergebnissen.

Deutlich niedriger liegen die ermittelten Durchschnittswerte von HOPPE, SEYLER, THIERFELDER mit 0,68-0,98 mg % (Frischgewicht). Die nach Veraschung colorimetrisch mit Rhodanid ermittelten Ergebnisse liegen deutlich höher, zeigen aber eine erhebliche Schwankung von 1,6 - 2,6 mg %.

Auch die Vorstellung von LEEMANN und PICHLER, wonach der Lactoflavingehalt eine Parallelität zum Fe-Gehalt aufweist, bedarf nach unseren Ergebnissen der Revision.

Die Pathokliselehre von C. und O. VOGT bedarf ebenfalls einer Überprüfung. Als topistische Einheit reagiert ihr zufolge das Striatum auf spezifische Noxen wie z.B. Hypoxie mit einer unspezifischen Veränderung. Ferner finden die systematischen Pallidumnekrosen bei CO-Vergiftung (KOLLISKO, VOGT, HILLER, WEIMANN, MEYER) keine Erklärung durch die Fe-Konzentration dieser Gebiete; sonst müßten unseren Ergebnissen zufolge entweder Nucleus ruber und Substantia nigra - als Zentren mit der höchsten Fe-Konzentration - oder Cortex cerebri und Cortex cerebelli - Gebiete mit dem geringsten Fe-Gehalt - primär lädiert werden.

Auch vasale Faktoren können das Problem nicht erklären, da zwischen Vulnerabilität und Kapillardichte keine signifikante Korrelation aufzustellen ist.

Außerdem müssen wir differenzieren zwischen systematischen Gewebsschäden, die sich bei chronischen Hypoxämien bzw. Anämien einstellen und solchen, die nach einem plötzlichen Durchblutungsstop auftreten. GRENNELL findet beim experimentellen Durchblutungsstop eine relative Resistenz von Striatum, Thalamus, Globus pallidus und Substantia nigra.

Chronische Hypoxämie führt nach VOGT primär zu einer Läsion von Globus pallidus, Corpus Luysii, Nucleus dentatus, Striatum und sekundär erst zu einer Substantia nigra-Nekrose.

Nach MEYER ist es ohne Belang, ob ein Mangel an Angebot von Sauerstoff vorliegt, oder ob der an sich in genügender Menge vorhandene O_2 infolge Zerstörung der zellulären Oxidationsfermente nur nicht utilized werden kann. Demnach stehen beim Zirkulationsstop Großhirnrinde einschließlich Ammonshorn und Kleinhirnrinde an erster Stelle, während Striatum-Pallidum erst nach längerer Zeit Veränderungen zeigen.

Bei schnell eintretender hypoxämischer Anoxie mit erhaltener Durchströmung rücken Pallidum und Striatum etwa in gleiche Höhe wie Groß- und Kleinhirnrinde.

Je mehr sekundäre, reflektorisch-vasomotorische Vorgänge in den Vordergrund rücken, umso mehr entwickeln sich systematische Gewebsschäden im Sinne holotopistischer Veränderungen von C. und O. VOGT, in einer Rangordnung, in der Globus pallidus, Corpus Luysii und Nucleus dentatus an die erste Stelle treten, striäre Schäden und Substantia nigra-Ausfall an zweiter Stelle stehen, die Großhirnrinde aber kaum beteiligt ist.

Danach verhält sich die Vulnerabilität etwa umgekehrt proportional zu der von uns gefundenen Fe-Konzentration, wobei der Großhirnrinde auch hier eine Sonderstellung zukommt.

OPITZ bringt die Vulnerabilität der Ganglienzellen verschiedener Areale bei totaler und perakuter Ischämie auf etwa folgende Formel:

Hirnrinde - Pallidum - tiefere Kerne - Medulla oblongata - Rückenmark - peripherer Nerv.

Der Widerspruch zwischen seinen Befunden und denen von C. und O. VOGT ist bedingt durch die Erzeugung einer totalen und perakuten Ischämie im Tierexperiment, die sich von den von C. und O. VOGT verwendeten Konstellationen grundlegend unterscheidet. Ähnliche Widersprüche ergaben sich auch bei bio-

elektrischen Untersuchungen unter anoxischen Bedingungen mit plötzlichem Durchblutungsstop, wo das Kleinhirn seine bioelektrische Spontanaktivität in 10-12 Sekunden einstellte, die Großhirnrinde nach 14-15 Sekunden, während die medullären Zentren bis zu 2 Minuten überlebten (SUGAR und GERARD).

Die Versuche von NOELL zeigen hinsichtlich des Ablaufs der Funktionseinbuße vollkommen andere Ergebnisse: Bei Kaninchen trat unter Sauerstoffmangelwirkung Atemstillstand ein, bevor die Großhirnrinde ihre bioelektrisch bestimmte Spontanaktivität und Reaktionsfähigkeit auf adäquate Reize eingebüßt hatte.

Auch er schreibt dem Zeitmaß des Auftretens einer Anoxie einen wesentlichen Einfluß auf das Muster der außer Funktion gesetzten Hirnteile zu. Ein langsames Eintreten kann die Reaktionsfähigkeit der Großhirnrinde noch vor Auftreten einer Asphyxie zum Erlöschen bringen.

VI. Schlußbemerkung

Ein wichtiges Ergebnis unserer Arbeit ist die Erkenntnis, daß sich die Annahme der Beziehung zwischen Vulnerabilität gegen O_2 -Mangel und Eisengehalt bestimmter Hirnörtlichkeiten nicht länger aufrechterhalten läßt.

Unsere Ordnungsprinzipien, erarbeitet nach dem Eisengehalt der extrapyramidalmotorischen Zentren sowie der Groß- und Kleinhirnrinde stimmen mit den SPATZ'schen Ergebnissen, die früher hauptsächlich als Vergleichspunkt gewählt wurden, in wesentlichen Punkten nicht überein.

Daher ergibt sich auch keine völlige Übereinstimmung unserer Fe-Konzentrationen mit der Vulnerabilitätsordnung topistischer Einheiten von SCHOLZ bzw. C. und O. VOGT.

Weder die Reihenfolge der Läsionen bei chronischer Hypoxämie noch die Vulnerabilitätsordnung bei plötzlichem Zirkulationsstop lassen sich zwanglos über den Eisenmechanismus erklären.

Eine vage Beziehung zwischen der von uns gefundenen Fe-Konzentration und der bioelektrischen Reaktionseinbuße verschiedener Hirnörtlichkeiten ergibt sich beim plötzlichen Durchblutungsstop, wie ihn SUGAR und GERARD erzeugten. Dabei stellen Zentren mit geringer Fe-Konzentration (Kleinhirn) die bioelektrische Spontanaktivität zuerst ein, während die medullären Zentren mit höherem Fe-Gehalt länger überleben.

Auf Grund elektronenmikroskopischer Untersuchungen vermutet HAGER, daß die Veränderungen der Nervenzellen bei akuter energetischer Insuffizienz primär durch schnell eintretende Störungen des Wasserhaushaltes geprägt werden. Ein Unterschied in der Eisenkonzentration bestimmter Gebiete hat auf diesen Prozeß wohl keinen Einfluß.

So müssen wir die Ursache für die bioelektrischen Reaktionsverhältnisse und die histopathologischen Muster bei chronischer Hypoxämie auf dem Boden anderer struktureller und metabolischer Differenzierungsmerkmale suchen, da sich die Rangfolge der veränderten Gebiete genau umgekehrt proportional zu unseren Fe-Konzentrationen verhält.

Da auf Grund unserer Ergebnisse die Annahme einer direkten Korrelation zwischen Eisengehalt und Vulnerabilität der extrapyramidalmotorischen Zentren nicht aufrechterhalten werden kann, müssen wir die unterschiedlichen Fe-Ablagerungen größtenteils als Depot-Ferritinalablagerungen deuten, die evtl. in Abhängigkeit zu einer gesteigerten Funktion stehen, obwohl die Cyto- und Angioarchitektonik auch auf diese Frage keine Antwort gibt.

VII. Zusammenfassung

Um die Eisenkonzentration einiger Kerngebiete des extrapyramidalmotorischen Systems quantitativ zu bestimmen, wurden aus dem perfundierten Gehirn von Ratten und Kaninchen Gewebeproben bestimmter Areale entnommen und nach "feuchter Veraschung" mit Thioglykolsäure versetzt. Durch die Verbindung von Thioglykolsäure und Eisen-II-Ionen bildet sich ein roter Farbkomplex, dessen Konzentration spektralphotometrisch gemessen wurde.

Die untersuchten Gehirnareale ergaben, geordnet nach dem Grad der Eisenkonzentration für Ratten und Kaninchen die gleiche Reihenfolge: Nucleus ruber, Substantia nigra, Globus pallidus, Putamen, Cortex cerebri, Cortex cerebelli. Die Fe-Konzentration des Nucleus dentatus, welche nur am Kaninchengehirn bestimmt wurde, liegt zwischen der von Substantia nigra und Globus pallidus, was ebenso für den Nucleus dentatus der Ratte zutreffen dürfte.

Diese Reihenfolge ergibt einen deutlichen Unterschied zu den Fe-Konzentrationen, die von SPATZ erarbeitet wurden. Danach hätten Globus pallidus und Substantia nigra einen größeren Eisengehalt als Nucleus ruber und Nucleus dentatus.

Die Gründe für diese Diskrepanz wurden im Rahmen der Diskussion näher erörtert.

VIII. Literaturverzeichnis

1. Austoni, M.E., A. Rabinowitsch and D.M. Greenberg:
Studies in iron metabolism in the rat on normal and
iron-deficient diets. J. of. Biol. Chem. 134 (1940)
27. Zit.n.Hager (Arch.Psychiatr. 201 (1960) 53).
2. Grenell, R.C.: Central nervous system resistance.
I The effect of temporary arrest of central circulation
for periods of 2 to 10 min. J. Neuropath.exp. Neurol. 5
(1946) 131. Zit.n.Hager (Naturwissensch. 678 (1961)).
3. Guizetti, P.: Principali risultati dell'applicazione
grossolana a fresco delle reazioni istochimiche del
ferro sul sistema nervoso centrale dell'uomo e di al-
cuni mamiferi domestici. Riv.Pat.nerv. ment. 20 (1915)
103. Zit.n.Wollemann (Acta morph. Academic. scient.
Hungaric 1 (1951) 127).
4. Hager, H.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen über
die vitale Metallspeicherung im zentralnervösen Gewebe
bei experimenteller chronischer Tellurvergiftung
Arch. Psychiatr. 201 (1960) 53
5. Hager, H.: Elektronenmikroskopische Beobachtungen zur
intrazellulären Ferritinbildung im Anschluß an die Ery-
throphagocytose innerhalb experimentell erzeugter trau-
matischer Hirngewebsnekrosen. Naturwissensch. 678 (1961)
6. Hager, H.: Die feinere Cytologie und Cytopathologie des
Nervensystems. G.Fischer Verlag, Stuttgart (1964)
7. Heilmeyer, L. und Weissbecker: Funktion und Stoffwechsel
der Schwermetalle. Handb.allg. Path. Bd. IV/2 1-87
Springer, Berlin - Göttingen - Heidelberg (1957).
8. Hoppe, Seyler, Thierfelder: Handbuch der physiologischen
und pathologisch-chemischen Analyse. Springer, Berlin -
Göttingen - Heidelberg (1953)

9. Kennedy, R.P.: The quantitative Determination of Iron in Tissues. J. of. Biol. Chem. 74 (1927) 385.
10. Kolisko, St.: Die symmetrische Enzephalomalazie in den Linsenkernen nach Kohlenoxydvergiftung. Beitr. gerichtl. Med. 2 (1914) 1.
11. Leemann, H. und E. Pichler: Über den Lactoflavingehalt des ZNS und seine Bedeutung. Arch. f. Psychiatr. 114 (1941) 265
12. Meyer, A.: Über die Wirkung der Kohlenoxydvergiftung auf das ZNS, Z. Neur. 139 (1932) 426
13. Noell, W.: Überlebens- und Wiederbelebungszeiten des Gehirns bei Anoxie. Arch. f. Psychiatr. u. Z. Neur. 180 (1948) 687
14. Opitz, E. und M. Schneider: Über die Sauerstoffversorgung des Gehirns und den Mechanismus von Mangelwirkungen. Erg. Physiol. 46 (1950) 126
15. Richter, G.W.: The cellular transformation of injected colloidal iron complexes into ferritin and hemosiderin in experimental animals. J. Exper. Med. 109 (1959) 197
16. Scholz, W.: Histologische und topische Veränderungen und Vulnerabilitätsverhältnisse im menschlichen Gehirn bei Sauerstoffmangel, Ödem und plasmatischen Infiltrationen. Arch. Psychiatr. 181 (1949) 621
17. Spatz, H.: Über den Eisennachweis im Gehirn, besonders in Zentren des extrapyramidal-motorischen Systems. Z. Neuro. 77 (1922) 261.
18. Sugar, O. und R.W. Gerard: Anoxia and brain potentials. J. Neurophysiol. 1 (1938) 558
19. Tompsett, S.L.: Wateranalysis, a physico-chemical examination. Biochem. J. 28 (1964) 1536
20. Vogt, C. und O.: Erkrankungen der Großhirnrinde im Lichte der Topistik, Pathoklise und Pathoarchitektonik. J. f. Psychol. u. Neurol. 28 (1922) 1

21. Weimann, W.: Hirnbefunde beim Tod in der Kohlenoxydatmosphäre. Z. Neur. 105 (1926) 213
22. Winkler, C. and A. Potter: An anatomical Guide to Experimental Researches on the Cat's Brain. W. Versluys (1914)
23. Wollemann, M.: A Photometrical Method for Testing The Presence of Iron in the Central Nervous System. Acta. morph. Academic. scient. Hungaric 1 (1951) 127
24. Zimmermann, M.: Photometrische Metall- und Wasseranalysen mit Filterphotometer und Spektralphotometer. Wissenschaftl. Verlagsges. Stuttgart (1967)

Die vorliegende Arbeit beruht auf Untersuchungen, die unter Anleitung durch Herrn Prof.Dr. rer. nat. Dr. med. H.Hager an der Abteilung für Neurozytologie des Max-Planck-Instituts für Psychiatrie (damaliger Direktor: Prof. Dr. med. G.Peters) durchgeführt worden sind.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. Dr. H.Hager für die Überlassung des Themas und die freundliche Unterstützung bei der Durchführung der Messungen, sowie Herrn Professor Dr. O.Stochdorph für die Korrektur dieser Arbeit.

Lebenslauf:

Ich, Anton Wiest, wurde am 8.7.1943 in Ketttershausen als Sohn der Eheleute Franz-Xaver und Kreszentia Wiest geboren.

Nach sechs Jahren Volksschule erfolgte 1955 meine Einschulung am humanistischen Gymnasium in Dillingen, das ich nach neun Jahren mit dem Zeugnis der Reife verließ.

Im November 1964 begann ich mit dem Medizinstudium an der Universität München. Am 22.12.1970 legte ich dort das medizinische Staatsexamen ab.

Von Januar 1971 bis Februar 1972 war ich je sechs Monate als Medizinalassistent an der chirurgischen und internen Abteilung des Rot-Kreuz-Krankenhauses in München tätig. Im Anschluß daran bekam ich die Approbation als Arzt.

Von Juli bis Oktober 1972 leistete ich den Grundwehrdienst der Bundeswehr als Truppenarzt ab.

Im Jahr 1973 war ich Verwalter einer wissenschaftl. Assistentenstelle am Pathologischen Institut der Universität München.

Seit 1.5.1974 bin ich Assistent an der II.chirurgischen Abteilung des Krankenhauses München Schwabing. Die vorliegende Arbeit entstand in den Jahren 1968/69 an der Neurozytologischen Abteilung des Max-Planck-Instituts für Psychiatrie in München.

